

В.Г. Демихов<sup>1</sup>, М.А. Лунякова<sup>1</sup>, А.Г. Безнощенко<sup>2</sup>, Е.Ф. Морщакова<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Рязань, Российская Федерация<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой, Рязань, Российская Федерация

# Показатели выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин на фоне полихимиотерапии по протоколу ALL-BFM-90m

**Материалы и методы.** В исследование были включены 32 пациента с острым лимфобластным лейкозом в рамках протокола ALL-BFM-90m, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) на всем протяжении интенсивной фазы химиотерапевтического лечения. Контроль проводился с исторической группой из 30 детей, сопоставимой по демографическим показателям и критериям с группами риска. Отдаленные результаты оценивались по характеристике 5-летней бессобытийной (EFS), безрецидивной (RFS) и общей (OS) выживаемости. **Результаты.** Пятилетняя EFS составила  $0,81 \pm 0,04\%$  в ЭПО-группе и  $0,73 \pm 0,03\%$  в контрольной ( $p = 0,51$ ). Пятилетняя RFS, соответственно,  $0,93 \pm 0,03$  и  $0,79 \pm 0,04\%$ , ( $p = 0,13$ ); 5-летняя OS —  $0,84 \pm 0,04$  и  $0,73 \pm 0,04\%$  в соответствующих группах ( $p = 0,35$ ). **Вывод.** Анализ полученных результатов не выявил негативного влияния терапии рчЭПО в интенсивную фазу полихимиотерапии на выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, анемия, острый лимфобластный лейкоз, выживаемость, дети.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия благодаря повышению эффективности программного противоопухолевого лечения дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют довольно высокую возможность полного излечения — 76–80% [1]. В рамках совершенствования сопроводительной терапии важной проблемой становится внедрение эффективных и безопасных методов лечения анемии, альтернативных аллогенным гемотрансфузиям. Конечно, гемотрансфузии оказывают быстрый терапевтический эффект и незаменимы при угрожающих жизни состояниях. Однако ане-

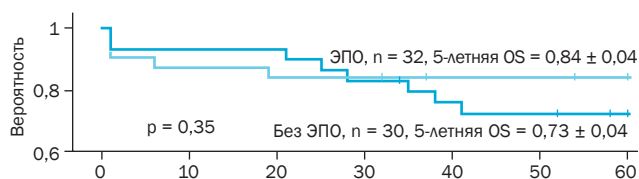
мия при остром лейкозе, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск возникновения таких побочных эффектов, как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунные реакции [2]. Учитывая, что каждый ребенок с ОЛЛ потенциально может стать претендентом для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, аллоиммунизация, неизменно возникающая при частых переливаниях крови, может оказаться неблагоприятным эффектом гемотрансфузий. По этим причинам трансфузии проводят только при тяжелой анемии: другими словами, многие больные с менее тяжелой анеми-

V.G. Demikhov<sup>1</sup>, M.A. Lunyakova<sup>1</sup>, A.G. Beznoshchenko<sup>2</sup>, E.F. Morshchakova<sup>1</sup><sup>1</sup> Ryazan Affiliated Department of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ryazan, Russian Federation<sup>2</sup> Region Pediatric Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

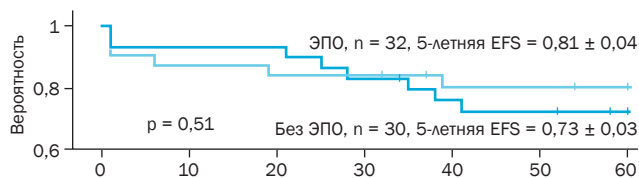
## Effect of rHuEPO Therapy on Long-Term Survival of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Undergoing Chemotherapy According to the Program ALL-BFM-90m

**Methods.** Thirty two patients with ALL undergoing chemotherapy according to the program ALL-BFM-90m were enrolled in clinical trial. They received rHuEPO throughout an intensive phase of chemotherapy Thirty children comparable on age and clinical manifestations were controls (without rHuEPO). The remote results were estimated according to the characteristic of 5-year event-free survival (EFS), relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS). **Results.** The 5-year EFS for patients treated with rHuEPO was  $0,81 \pm 0,04$  compared to  $0,73 \pm 0,03$  in control group ( $p = 0,51$ ). The 5-year RFS was  $0,93 \pm 0,03$  and  $0,79 \pm 0,04$  in rHuEPO treated group and control group respectively ( $p = 0,130$ ). The 5-year OS for patients treated with rHuEPO was  $0,81 \pm 0,04$  compared to  $0,73 \pm 0,03$  in control group ( $p = 0,35$ ). **Conclusions.** Long-term survival analysis hadn't revealed negative effect of rHuEPO treatment during chemotherapy on survival of children with ALL.

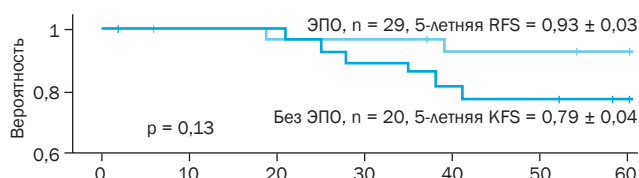
**Key words:** erythropoietin, anemia, acute lymphoblastic leukemia, survival, children.



**Рис. 1.** Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 32$ ; OS =  $0,84 \pm 0,04$ ) и контрольной группе ( $n = 30$ ; OS =  $0,73 \pm 0,04$ );  $p = 0,35$



**Рис. 2.** Бессобытийная 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 32$ ; EFS =  $0,81 \pm 0,04$ ) и контрольной группе ( $n = 30$ ; EFS =  $0,73 \pm 0,03$ );  $p = 0,51$



**Рис. 3.** Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 29$ ; RFS =  $0,93 \pm 0,03$ ) и контрольной группе ( $n = 29$ ; RFS =  $0,79 \pm 0,04$ );  $p = 0,13$

ей вообще не получают лечения. Альтернативой гемотранфузионной терапии может служить применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО), высокая эффективность которого была продемонстрирована у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями и в немногочисленных исследованиях у детей с солидными опухолями и ОЛЛ [3]. Однако в настоящее время в вопросах безопасности применения эритропоэстимулирующих агентов (ЭСА) при анемии злокачественных новообразований существуют серьезные противоречия, возникшие после ряда публикаций, где отмечалось негативное влияние терапии ЭСА на выживаемость и прогноз у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [4, 5]. Хотя большинство из этих исследований имели методологические проблемы, их результаты послужили поводом для осторожного отношения к использованию ЭСА у онкологических пациентов.

В связи с этим в рекомендациях, разработанных Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA; 2008), назначение ЭСА пациентам с онкологическими заболеваниями, целью которых служит излечение, не одобрено до получения данных, подтверждающих или опровергающих информацию о снижении выживаемости [6].

Кроме того, ряд исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину на многих опухолевых клетках, в том числе на лимфоидных нормальных и злокачественных клеточных линиях [5, 7, 8]. Тем не менее до настоящего времени нет строгих доказательств их влияния на процессы клеточной пролиферации, выживаемости и лекарственного апоптоза [9].

Американское общество клинических онкологов (ASCO) в своих рекомендациях (2010) отмечает, что, несмотря

на ограничения FDA, строгих доказательств вреда использования ЭСА у пациентов с курательными опухолями нет, и эти препараты могут быть назначены пациентам, получающим химиотерапию, исходя из сопоставления возможной пользы и риска и при условии получения информированного согласия от пациента [10].

Опубликованные за последние несколько лет результаты больших контролируемых исследований не показали негативного влияния терапии ЭСА на выживаемость взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [11, 12]. До настоящего времени нет данных о снижении выживаемости среди детей, получавших ЭСА [13].

Экспертной группой Федерации французских национальных онкологических центров (FNCLCC) был проведен анализ четырех крупных рандомизированных контролируемых исследований (2003–2007) применения ЭСА у детей с анемией при онкологических заболеваниях [14]. С точки зрения доказательной медицины, терапия ЭСА у детей как с солидными опухолями, так и с онкогематологической патологией показала достоверное увеличение концентрации гемоглобина (уровень доказательности В1) и уменьшение потребности в гемотранфузиях (уровень доказательности В1), не показав улучшения качества жизни (уровень доказательности С). В то же время не было отмечено каких-либо значимых токсических эффектов (уровень доказательности С). Влияние ЭСА на выживаемость детей со злокачественными заболеваниями в этих исследованиях не оценивалось.

**Цель исследования:** проанализировать отдаленные результаты применения рчЭПО у детей с ОЛЛ по характеристике 5-летней бессобытийной (event-free survival, EFS), безрецидивной (relaps-free survival, RFS) и общей выживаемости (overall survival, OS).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения химиотерапии онкологических и гематологических больных Рязанской областной детской клинической больницы имени Н.В. Дмитриевой, которое является клиническим подразделением Рязанского филиала ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва. В исследование были включены 32 пациента с ОЛЛ средней и промежуточной групп риска в рамках протокола ALL-BFM-90m, пролеченных с 2002 по 2006 г. Средний возраст пациентов составил  $6,75 \pm 0,93$  лет (медиана 4 года). Дети получали препараты рчЭПО на всем протяжении интенсивной фазы химиотерапевтического лечения в дозе 200 МЕ/кг подкожно 3 раза в нед или 600 МЕ/кг внутривенно 1 раз в нед на фоне пероральной ферротерапии. Средняя продолжительность терапии ЭСА составила  $24,5 \pm 1,35$  нед (медиана 27 нед). Контроль проводился с исторической группой детей ( $n = 30$ ), сопоставимой по демографическим показателям и критериям с группами риска, но получавших химиотерапию по протоколу ALL-BFM-90m. Отдаленные результаты оценивались по кривым бессобытийной, безрецидивной и общей выживаемости, построенным по методу Каплана–Майера.

В качестве полных событий при оценке бессобытийной выживаемости рассматривались смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив. В анализ безрецидивной выживаемости были включены пациенты с доказанной ремиссией на 33-й день лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов эффективности рчЭПО-терапии анемии у детей с ОЛЛ в исследуемой группе был представлен нами в предыдущих публикациях [15].

При минимальном сроке наблюдения более 5 лет в полной продолжительной ремиссии находятся 27 (84,4%) пациентов в группе рчЭПО и 22 (73,3%) пациента в контрольной группе ( $p = 0,35$ ; рис. 1). Бессобытийная 5-летняя выживаемость составила  $0,81 \pm 0,04$  в ЭПО-группе и  $0,73 \pm 0,03$  в контрольной ( $p = 0,51$ ; рис. 2).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила  $0,93 \pm 0,03$  и  $0,79 \pm 0,04$  в группе детей, получавших рчЭПО, и в контрольной группе, соответственно ( $p = 0,13$ ; рис. 3).

## ВЫВОДЫ

Анализ отдаленных результатов применения рчЭПО не выявил негативного влияния на выживаемость детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию по протоколу ALL-BFM-90m.

Для получения более убедительных данных в отношении влияния терапии ЭСА на выживаемость у детей с онкологическими заболеваниями, в частности с ОЛЛ, необходимо проведение крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Это позволит обосновать целесообразность терапии ЭСА в качестве элемента сопроводительной терапии при проведении противоопухолевого лечения у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина. 2009. 384 с.: ил.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 304 с.
3. Spivak J.L., Gascon P., Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *The Oncologist*. 2009; 14 (1): 43–56.
4. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKay J.M., Edwards B.J., Tigue C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299 (8): 914–924.
5. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin (EPO) and erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in tumor progression. *Clin Cancer Res*. 2011. Published Online First July 12.
6. FDA Drug Safety Communication: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen and Aranesp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm#AHCPcancer>
7. Kokhaei P.L., Abdalla A.O., Hansson L., Mikaelsson E., Kubbies M., Haselbeck A., Jernberg-Wiklund H., Mellstedt H., Osterborg A. Expression of erythropoietin receptor and in vitro functional effects of epoetins in B-cell malignancies. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (12): 3536–3544.
8. Takeshita A., Shinjo K., Higuchi M., Miyawaki S., Takemoto Y., Kishimoto Y., Saito K., Takuchi H., Kuriyama K., Kimura Y., Asou N., Takahashi M., Hotta T., Kanamaru A., Ueda R., Ohno R. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Br J Haematol*. 2000; 108: 55–63.
9. Gewirtz D.A., Di X., Walker T.D., Sawyer S.T. Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and cytotoxic effects of antitumor Drugs. *Clinical Cancer Res*. 2006; 12: 2232–2238.
10. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L., Bennett C.L., Bohlius J., Evanchuk D., Goode M.J., Jakubowski A.A., Regan D., Somerfield M.R. American Society of Clinical Oncology – American Society of Hematology. Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (33): 4996–5010.
11. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Современная онкология*. 2012; 14 (1): 58–63.
12. Hudis C.A., Van Belle S., Chang J., Muenstedt K. RHEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *The oncologist*. 2004; 9 (5): 55–69.
13. Shankar A.G. The role of recombinant erythropoietin in childhood cancer. *The Oncologist*. 2008; 13: 157–166.
14. Marec-Berard P., Chastagner P., Kassab-Chahmi D., Casadevall N., Marchal C., Misset J.L., Ray-Coquard I. Review-2007 Standards, Options, and Recommendations: Use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: Epoetin Alfa, Epoetin Beta, and Darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 7–12.
15. Безнощенко А.Г., Луныкова М.А., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Дронова С.Н., Кукушкина И.П. Эритропоэтин в лечении анемии у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом. *Детская онкология*. 2008; 3: 11–14.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Демихов Валерий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Луныкова Мария Анатольевна**, врач лечебного онкогематологического отделения клиники Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Безнощенко Александр Григорьевич**, заведующий отделением химиотерапии онкологических и гематологических больных ГБУ РО «ОДКБ имени Н.В. Дмитриевой»

**Морщакова Елена Фёдоровна**, директор Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Адрес:** 390029, Рязань, ул. Строителей, д. 5-В, **тел.:** (4912) 28-81-17, **факс:** (4912) 98-68-64, **e-mail:** demix777@ya.ru